



**NARRATIVE REVIEW**

# Current standard of care for septic shock



Anthony Delaney<sup>1,2,3,4\*</sup> , Marcio Borges-Sa<sup>5,6,7,8</sup> , Michelle S. Chew<sup>9,10</sup> , Jan J. De Waele<sup>11,12</sup> ,  
Jacob Dye<sup>1,13</sup> , Ashish K. Khanna<sup>14,15,16</sup> , Olfa Hamzaoui<sup>17,18</sup>, Naomi Hammond<sup>1,2</sup> , Glenn Hernandez<sup>19</sup> ,  
Margaret Herridge<sup>20</sup> , Jeffrey Lipman<sup>21,22,23</sup> , Flavia R. Machado<sup>24</sup> , Armand Mekontso Dessap<sup>25,26</sup> ,  
Xavier Monnet<sup>27</sup> , Sheila N. Myatra<sup>28</sup> , Balasubramanian Venkatesh<sup>1,29</sup>  and Daniel De Backer<sup>30</sup> 

## Текущие стандарты лечения септического шока

Перевод В.С. Гороховского



## Текущие стандарты лечения септического шока

Anthony Delaney, , Marcio Borges-Sa, Michelle S. Chew, Jan J. De Waele, Jacob Dye, Ashish K. Khanna, Olfa Hamzaoui, Naomi Hammond, Hernandez, Margaret Herridge, Jeffrey Lipman, Flavia R. Machado, Armand Mekontso Dessap, Xavier Monnet, Sheila N. Myatra, Balasubramanian Venkatesh, Daniel De Backer

### Резюме

Сепсис - это синдром угрожающей жизни органной дисфункции, возникающий в результате нарушения регуляции реакции организма хозяина на инфекцию, при этом септический шок определяется как стойкая гипотензия, несмотря на инфузионную терапию, при этом уровень сывороточного лактата  $> 2$  ммоль / л и имеется необходимость инфузии вазопрессора для поддержания среднего артериального давления не менее 65 мм рт. ст. Ежегодно во всем мире регистрируется примерно 49 миллионов случаев сепсиса, при этом 11 миллионов смертей связаны с сепсисом, большинство из которых приходится на пациентов с септическим шоком. Значительная часть выживших страдает от функциональных ограничений средней и тяжелой степени, включая физические, когнитивные и психологические нарушения, обострение ранее существовавших хронических заболеваний и высокую частоту повторных госпитализаций в течение первых 12 месяцев после постановки первоначального диагноза. Оптимальное лечение пациентов с септическим шоком требует быстрого и надежного выявления пациентов с сепсисом, которым требуется дополнительная гемодинамическая поддержка. На начальном этапе пациентам необходимо внутривенное введение жидкости в разумных количествах и, возможно, вазопрессоров, таких как норэпинефрин. Также требуется назначение соответствующих антибиотиков и контроль источника инфекции. На этапе оптимизации, в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента и его реакции на терапию, необходимо скорректировать баланс инфузионной терапии, применение вазопрессоров и, возможно, добавить инотропный препарат в зависимости от клинической картины, а также гемодинамических и биохимических показателей. Пациентам, которые не реагируют на первоначальную терапию, может потребоваться более тщательный мониторинг и дополнительные методы лечения, такие как кортикостероиды, вазопрессин, ангиотензин II или другие средства для стабилизации сердечно-сосудистой системы. После достижения стабильности состояния врачи должны продумать стратегии по смягчению потенциальных долгосрочных последствий для пациентов, учитывая их точку зрения и опыт.

**Ключевые слова:** Сепсис, Септический шок, Реанимация, Антибиотики, Антимикробные препараты, Реанимационная терапия, Интенсивная терапия в критических состояниях



## Take Home Messages

В настоящее время оптимальный подход к лечению пациентов с септическим шоком заключается в своевременном выявлении заболевания, разумном использовании внутривенных инфузий и вазопрессоров, раннем назначении соответствующих антибиотиков, регулярной клинической оценке состояния пациента и использовании более сложных методов мониторинга для тех, кто не реагирует на начальную терапию, с целью назначения инотропных препаратов, дополнительных кортикостероидов и, возможно, дополнительных вазопрессоров. Поскольку септический шок может иметь серьезные долгосрочные последствия, необходимо учитывать его влияние на пациентов, их семьи и близких на протяжении всего периода лечения.

### Введение

Сепсис — это синдром угрожающей жизни органной дисфункции, возникающий в результате нарушения регуляции реакции организма хозяина на инфекцию [2]. Септический шок, выявленный у пациентов, которым, несмотря на адекватную жидкостную реанимацию, требуется инфузия вазопрессора для поддержания среднего артериального давления не менее 65 мм рт. ст. и у которых уровень сывороточного лактата  $> 2$  ммоль / л [2], является состоянием с глубокими метаболическими нарушениями и нарушениями кровообращения и связан с повышенным риском смерти и длительной заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется около 49 миллионов случаев сепсиса, из которых 11 миллионов заканчиваются летальным исходом [3]. Помимо смертности, более 38 миллионов людей, переживших сепсис, страдают от целого ряда биологических отклонений, когнитивных и психологических нарушений, неблагоприятных социально-экономических последствий, обострения уже имеющихся заболеваний и долгосрочных негативных последствий [4]. Всемирная организация здравоохранения признала сепсис серьезной глобальной проблемой здравоохранения [5].

Для оптимального ведения пациентов с септическим шоком необходимо быстро и точно определить, кому из пациентов с сепсисом требуется дополнительная гемодинамическая поддержка. На начальном этапе пациентам требуется осторожное внутривенное введение жидкости и, при необходимости, вазопрессоров, таких как норэпинефрин. Также необходимо назначить соответствующие антибиотики и, при необходимости, устранить источник инфекции. После этого, на этапе оптимизации, в



зависимости от сопутствующих заболеваний пациента и его реакции на терапию, необходимо будет скорректировать баланс инфузионной терапии и применения вазопрессоров, возможно, добавив инотропные препараты, в соответствии с клиническими данными, а также гемодинамическими и биохимическими показателями [6]. Если первоначальная терапия не помогает вывести пациента из шокового состояния, может потребоваться более интенсивное наблюдение с применением дополнительных методов лечения, таких как кортикостероиды, вазопрессин, ангиотензин II или другие реанимационные меры для стабилизации сердечно-сосудистой системы. После стабилизации состояния врачи должны продумать стратегии по смягчению возможных долгосрочных последствий для выживших. Несмотря на то, что другие аспекты лечения, такие как показания и методы проведения искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии, играют важную роль в ведении пациентов в критическом состоянии с септическим шоком, их подробное обсуждение выходит за рамки данного обзора. Для читателей из стран с ограниченными ресурсами доступны специальные рекомендации [7]. Цель этой статьи — дать обзор современных передовых методов лечения пациентов с септическим шоком, уделив особое внимание гемодинамической терапии (рис. 1). Это позволит врачам использовать полученную информацию в сочетании со своими клиническими знаниями и опытом, а также с учетом мнения пациентов (блок 1), чтобы оказывать оптимальную помощь в условиях своего медицинского учреждения.

#### **Блок 1. Взгляд пациента**

*Для пациента, пережившего септический шок, важность своевременной диагностики трудно переоценить. Несмотря на то, что раннее выявление и эффективное лечение сепсиса спасли мне жизнь, благодаря просветительской работе в сфере первичной медико-санитарной помощи я, возможно, раньше попал бы в отделение неотложной помощи. Когда состояние человека критическое, на счету каждая минута. Многие из тех, кто перенес сепсис, оглядываются назад и жалеют, что не распознали симптомы раньше и не приняли меры. Мы хотим, чтобы медицинские работники умели быстро распознавать сепсис, четко объясняли ситуацию нам и нашим близким и обеспечивали наше активное участие в процессе лечения. На протяжении всего пребывания в больнице мы должны быть в курсе происходящего. Если мы слишком плохо себя чувствуем, чтобы что-то понимать, наши семьи и близкие должны участвовать в обсуждении. Участие в принятии решений по уходу не только поддерживает наше чувство собственного достоинства, но и помогает избежать психологических травм. Когда врачи используют подход к оказанию медицинской помощи, учитывающий психологическую травму пациента, подробно объясняют процедуры и выстраивают доверительные отношения, они снижают уровень страха и*



*безнадежности, повышают уровень психосоциальной поддержки, чувство самостоятельности и вовлеченности пациентов и тех, кто за ними ухаживает [1]. Страшно подвергаться инвазивным экстренным процедурам, просыпаться в отделении интенсивной терапии, не понимая, что произошло и что будет дальше. Не менее страшно наблюдать за тем, как это происходит с близким человеком.*

*Я чувствую себя невероятно счастливой, что пережила септический шок, зная, что многие люди с таким диагнозом умирают. Тем, кто пережил септический шок, пациентам, их близким и тем, кто потерял своих близких, нужна поддержка, чтобы восстановиться. Пациенты и их близкие должны быть осведомлены о возможных долгосрочных последствиях сепсиса, в том числе о физических, когнитивных и психологических проблемах. Мы имеем право на четкое представление о том, что может включать в себя восстановление, а также на скоординированный подход к физической реабилитации, поддержке психического здоровья и социальной/трудовой реинтеграции. Координация последующего лечения крайне важна, особенно при решении сложных проблем, связанных с оказанием помощи в рамках нескольких служб. Те из нас, кто пережил сепсис, должны иметь возможность вернуться к нормальной жизни — мы хотим большего, чем просто выжить.*

## **Распознавание.**

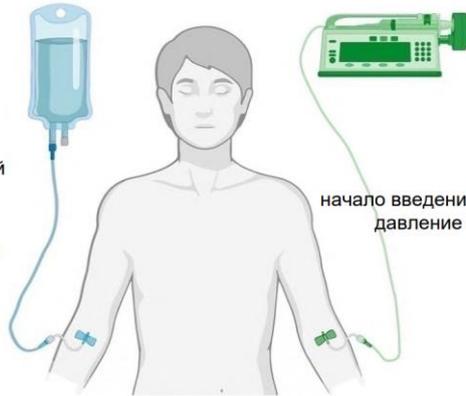
Ранняя диагностика сепсиса и септического шока по-прежнему имеет решающее значение для улучшения исходов, однако во многих больницах сепсис часто не диагностируют или выявляют слишком поздно. Современные подходы к диагностике основаны на клиническом обследовании, оценке жизненно важных показателей и результатах лабораторных исследований (например, уровня лактата, биомаркеров воспаления). Раннее выявление пациентов с сепсисом на основании индивидуальных клинических признаков остается сложной задачей из-за часто неспецифических и разнородных клинических проявлений. Септический шок может быть легко распознан у пациентов с повышенным уровнем лактата и потребностью в вазопрессорах, но может потребовать более высокой степени клинического подозрения для выявления у пациентов со стойкими признаками гипоперфузии, которые не реагируют на начальную инфузионную терапию и должны потребовать усиления медицинской помощи [7]. Также важно избегать чрезмерной диагностики сепсиса, поскольку это может привести к задержкам в лечении реальной причины шока и назначению антибиотиков, не по показаниям, что способствует развитию антибиотикорезистентности. Таким образом, распознавание сепсиса представляет собой хрупкий баланс (рис. 2).



## НАЧАЛЬНАЯ ФАЗА

### ИНФУЗИЯ

- > Сбалансированный кристаллоидный раствор
- > До 30 мл/кг с частой клинической переоценкой
- > Адаптируется к характеристикам пациента и сопутствующим заболеваниям



### НОРАДРЕНАЛИН

- > Первоначально через периферический доступ
- > При недостаточной реакции на начальное введение жидкости
- > Может потребоваться раннее начало введения, если диастолическое артериальное давление < 45 мм рт. ст. или пациент находится в тяжелом шоковом состоянии

## ФАЗА ОПТИМИЗАЦИИ

### ЖИДКОСТИ

- > Сбалансированный кристаллоидный раствор
- > Индивидуальный подбор на основе показателей гипоперфузии
- > Тесты на введение жидкости, если это возможно



### НОРАДРЕНАЛИН

- > Центральный венозный доступ
- > Среднее артериальное давление 65 мм рт. ст. (может быть адаптировано к пациенту)
- > Эхокардиография для определения вклада относительной гиповолемии с гиперкинезией по сравнению с дисфункцией левого или правого желудочка

### ИНОТРОПЫ

- например, добутамин
- > Следует рассмотреть при нарушении перфузии тканей на фоне низкого сердечного выброса и нарушенной сократительной способности

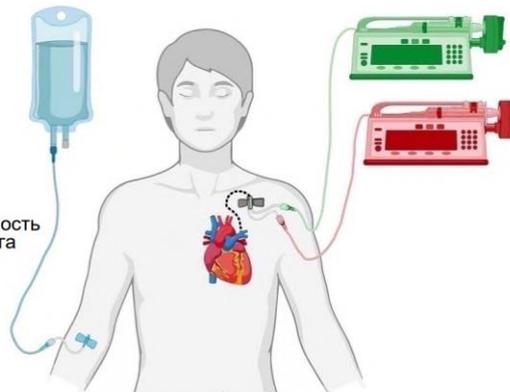
## РЕФРАКТЕРНЫЙ ШОК

### ЖИДКОСТИ

- > Переоценка объема жидкости

### ИНОТРОПЫ

- Оптимизация СВ:
- > Эхокардиография
- > Рассмотрите возможность инвазивного мониторинга сердечного выброса



### 1. НОРАДРЕНАЛИН

0,25-0,5 мкг/кг·мин

- > При необходимости доза может быть выше

### 2. ВАЗОПРЕССИН

0,01-0,04 ед/мин

- > если НА 0,25-0,5 мкг/кг·мин
- > При ОПП
- > При аритмии

### 3. ГИДРОКОРТИЗОН

Рассмотрите если НА 0,25 мкг/кг·мин

### 4. АНГИОТЕНЗИН II

- > Если имеется

Рисунок 1. Гемодинамическое ведение пациентов с септическим шоком. АД (артериальное давление), САД (среднее артериальное давление), СВ (сердечный выброс), ОПП (острое повреждение почек).



Из-за различий в квалификации врачей, задержек с получением результатов и/или ограниченной доступности биомаркеров для улучшения диагностики сепсиса может потребоваться системный подход к скринингу на институциональном уровне. Это включает в себя использование балльных систем, таких как критерии системной воспалительной реакции, шкала оценки органной дисфункции при сепсисе (Sepsis-related Organ dysfunction Score, SOFA) или «быстрая» версия SOFA (qSOFA), а также шкал, выполняющих функцию инструментов раннего предупреждения, таких как Национальная система раннего предупреждения (National Early Warning Score, NEWS) и Целевая система раннего предупреждения в режиме реального времени. [8] Недавний метаанализ показал, что шкала NEWS обладает наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности для выявления пациентов с риском развития сепсиса и неблагоприятных исходов, особенно в отделениях неотложной помощи [9]. Было доказано, что шкала qSOFA недостаточно чувствительна для использования в качестве скринингового инструмента [10]. Однако несмотря на то, что балльные системы могут улучшить выявление пациентов с риском развития сепсиса, ни одна из них не обеспечивает раннее выявление пациентов с сепсисом во всех системах здравоохранения.

Для решения этой проблемы необходимы систематические комплексные стратегии. Стандартизированные протоколы, научно обоснованные рекомендации (например, кампания Surviving Sepsis Campaign) и целевые образовательные программы доказали свою эффективность в улучшении раннего выявления сепсиса. Местные инициативы, такие как «коды сепсиса» [11] и системы аудита и обратной связи, а также международные проекты, например Глобальный альянс по борьбе с сепсисом, способствуют внедрению структурированных подходов [12]. Программы «Коды сепсиса» опираются на четыре принципа: раннее выявление, междисциплинарное сотрудничество, непрерывное обучение и быстрое реагирование. Своевременное применение сепсиса-кодовых систем коррелирует с улучшением результатов лечения [12].

Технологические инновации открывают новые возможности для улучшения диагностики пациентов с септическим шоком. Автоматизированные электронные системы обнаружения, использующие данные электронных медицинских карт в режиме реального времени, могут генерировать оповещения о сепсисе, что позволяет принимать меры на более ранних этапах [13]. Модели машинного обучения,



основанные на больших массивах данных, носимые биосенсоры и новые биомаркеры не являются стандартом оказания медицинской помощи на сегодняшний день [14].



Рисунок 2. Распознавание и лечение сепсиса

## Гемодинамическая реанимация

Поддержание нормального артериального давления и перфузии при септическом шоке имеет решающее значение для предотвращения полиорганной недостаточности. В настоящее время среднее артериальное давление не менее 65 мм рт. ст. является стандартом, установленным в рамках кампании Surviving Sepsis Campaign в качестве начальной цели, хотя можно рассмотреть и более индивидуализированные показатели с учетом возраста, исходного артериального давления и сопутствующих заболеваний [15]. Объединенные данные метаанализов не позволили определить четкую универсальную целевую норму артериального давления [16], а недавний повторный анализ исследования SEPSISPAM [17] не выявил различий в эффективности лечения в зависимости от того, назначалась ли более высокая или более низкая целевая норма артериального давления [18]. Для восстановления нормального артериального давления



и перфузии требуется внутривенное введение жидкости для реанимации, а также применение вазопрессоров, рассмотрение необходимости в инотропных препаратах и, возможно, кортикостероидах. Выбор терапии зависит от реакции пациента на лечение, определяемой клиническим осмотром, биохимическими анализами и методами мониторинга для достижения индивидуальных терапевтических целей в каждом конкретном случае.

### **Инфузионная терапия: тип и объем вводимой жидкости**

Инфузионная терапия является краеугольным камнем в лечении сепсиса и септического шока. В качестве первой линии для начальной инфузионной терапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком рекомендуется использовать кристаллоидные растворы из-за их широкой доступности и низкой стоимости, а также из-за отсутствия очевидных преимуществ применения коллоидных растворов [15].

Выбор типа кристаллоидного раствора изучался в ходе нескольких недавних рандомизированных клинических исследований. Согласно имеющимся данным, сбалансированные кристаллоидные растворы предпочтительнее изотонического солевого раствора. Метаанализ индивидуальных данных пациентов, в котором приняли участие 34685 человек, показал, что с вероятностью 97,5% сбалансированные кристаллоидные растворы снижают риск начала заместительной почечной терапии по сравнению с солевым раствором [19]. Влияние на смертность было менее однозначным: апостериорная вероятность снижения смертности при использовании сбалансированных растворов составила 89,3%. Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign [15] и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) [20], для восполнения объема циркулирующей крови у взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом предпочтительнее использовать сбалансированные кристаллоидные растворы, а не изотонический раствор хлорида натрия. При выборе кристаллоидного раствора врачам, возможно, придется учитывать особые обстоятельства, например наличие у пациента алкалоза или гипохлоремии, а также относительную стоимость препаратов в их регионе.

Что касается коллоидных растворов, следует избегать гидроксипроксиэтилкрахмала, поскольку его применение связано с повышенной смертностью и более частой необходимостью в заместительной почечной терапии [21]. Роль альбумина остается спорной. Несмотря на то, что альбумин обладает теоретическими преимуществами,



такими как более высокая способность к увеличению объема циркулирующей плазмы и поддержанию онкотического давления, эти преимущества могут быть нивелированы повышенной проницаемостью капилляров, наблюдаемой при сепсисе. При отсутствии явного вреда и на основании улучшения определенных физиологических показателей [22] Surviving Sepsis Campaign предлагает использовать альбумин для пациентов, получивших большое количество кристаллоидных растворов [15]. В недавно выпущенных рекомендациях Европейского общества интенсивной терапии по инфузионной терапии рекомендуется использовать только кристаллоидные растворы [20], при этом признается, что в некоторых подгруппах пациентов, например с циррозом печени [23], гипоальбуминемией или нуждающихся в больших объемах кристаллоидных растворов, врачи могут рассмотреть возможность использования альбумина, но только после получения дополнительных данных. Если клиническая польза будет подтверждена для этих групп пациентов, анализ экономической эффективности станет важным подспорьем для дальнейшей практики, особенно в условиях ограниченных ресурсов, где высокая стоимость и ограниченная доступность препаратов создают дополнительные препятствия. Оптимальная концентрация альбумина (например, 4% или 20%) также остается предметом споров.

Вопрос об оптимальном объеме вводимой жидкости до сих пор остается спорным. Согласно недавним рекомендациям Европейского общества интенсивной терапии [24], на начальном этапе (когда еще нет возможности проводить гемодинамический мониторинг) внутривенно вводят до 30 мл/кг кристаллоидных растворов, корректируя объем в зависимости от клинической ситуации и проводя частые переоценки. По данным наблюдений и недавним исследованиям, типичный объем составляет от 20 до 35 мл/кг, но у разных пациентов он может сильно варьироваться, и ни в одном исследовании не тестировался конкретный объем. В рекомендациях признается, что клиницисты могут назначать различные объемы инфузии в зависимости от клинического суждения, индивидуальных характеристик пациента и контекста, такого как происхождение сепсиса, сопутствующие заболевания или наличие или отсутствие потери жидкости. Клиницистам также следует провести клиническое обследование пациентов и рассмотреть возможность оценки чувствительности к жидкости (если это возможно) перед введением дополнительных кристаллоидов на начальном этапе реанимации, учитывая, что некоторым из них может потребоваться более или менее 30 мл / кг. Это может быть особенно актуально в



клинических условиях с ограниченным доступом к расширенному гемодинамическому мониторингу и инвазивной поддержке [25, 26],

Существуют данные, которые указывают на связь между чрезмерным накоплением жидкости и неблагоприятными исходами [27], особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность или болезни почек, а также в условиях ограниченных ресурсов. В странах с низким уровнем дохода применение стандартизированных протоколов с большим объемом инфузионной терапии даже связано с повышенной смертностью [28]. С другой стороны, недавние исследования, проведенные в странах с высоким уровнем дохода, не выявили существенной разницы в результатах между ограничительной и либеральной стратегиями введения жидкости после первичной реанимации [29, 30]. При этом участники, получавшие либеральную стратегию введения жидкости, получали меньше жидкости, чем считалось стандартом в недавнем прошлом [31]. Согласно современным рекомендациям, систематическое ограничительное или либеральное введение жидкости на этапе оптимизации лечения сепсиса не рекомендуется, но при наличии возможности гемодинамического мониторинга предпочтение отдается индивидуальному подходу [24]. При индивидуальном подходе к введению жидкости можно руководствоваться несколькими ключевыми стратегиями, в том числе систематической оценкой реакции на введение жидкости [32], использование проб с введением жидкости, определение основных гемодинамических фенотипов и своевременный выбор подходящих конечных точек реанимации для минимизации риска гипергидратации.

## **Вазопрессоры**

После начала инфузионной терапии для достижения адекватного гемодинамического статуса могут потребоваться вазопрессоры. Однако до сих пор неясно, в каких случаях следует назначать вазопрессоры. Метаанализы, в которых сравнивались случаи раннего и отсроченного назначения вазопрессоров после инфузионной терапии, дали противоречивые результаты [33, 34]. В отдельных случаях, например у пациентов с низким диастолическим артериальным давлением, что свидетельствует о потере вазомоторного тонуса, а также при отсутствии брадикардии, может потребоваться более быстрое введение вазопрессоров [35].



Норэпинефрин является рекомендованным и общепринятым препаратом первой линии для достижения целевого уровня артериального давления [15]. Введение норэпинефрина можно начать через периферический венозный доступ, так как в краткосрочной перспективе это, как правило, безопасно при тщательном контроле места введения катетера и позволяет восстановить артериальное давление до того, как будет установлен центральный венозный доступ [15]. Различия в составе норэпинефрина затрудняют сравнение результатов исследований, поэтому Общество медицины критических состояний и Европейское общество интенсивной терапии рекомендуют повсеместно использовать норэпинефрин в качестве универсального препарата для введения и отчетности [36]. Это позволит стандартизировать клиническую практику, исследования, контроль качества и прогнозирование.

Высокие дозы норадреналина используются отдельно или в сочетании с другими некатехоламиновыми или катехоламиновыми препаратами для усиления терапевтического эффекта. К усилению терапии обычно прибегают, когда для достижения желаемого целевого уровня артериального давления требуется доза норадреналина (базовая) 0,25–0,5 мкг/кг/мин. В качестве препарата второй линии обычно назначают вазопрессин [37]. Хотя данные рандомизированных исследований с участием пациентов с менее тяжелым септическим шоком не позволяют однозначно утверждать, что применение вазопрессина снижает смертность, есть основания полагать, что его добавление улучшает состояние почек [38, 39]. Вопрос о том, когда следует начинать вводить вазопрессин, до сих пор остается дискуссионным. При этом учитывается как время, прошедшее с момента начала шока, так и доза норадреналина. Алгоритмы, основанные на обучении с подкреплением, указывают на то, что раннее применение вазопрессина по сравнению с началом шока (медиана [межквартильный размах], 4 [1–8] против 5 [1–14] часов) и при более низких дозах норадреналина (медиана [межквартильный размах], 0,20 [0,08–0,45] против 0,37 [0,17–0,69] мкг/кг/мин) повышает выживаемость пациентов [40]. Имитированное целевое исследование с участием более 3000 пациентов с септическим шоком также продемонстрировало пользу от более раннего введения этого препарата в дозировке < 0,25 мкг/кг/мин норадреналина [41]. Несмотря на то, что эти результаты выглядят многообещающе, они противоречат результатам исследования VANISH, в котором вазопрессин начали вводить через 6 часов после начала применения норадреналина в средней дозе < 0,2 мкг/кг/мин. В некоторых случаях использование вазопрессина может



быть ограничено из-за его высокой стоимости и дефицита, поэтому для определения роли вазопрессина необходимы дополнительные клинические исследования. Дозы норадреналина, превышающие 0,5 мкг/кг/мин, связаны с ухудшением состояния пациентов, в том числе с повышенной внутрибольничной смертностью среди пациентов с септическим шоком, хотя причинно-следственная связь и зависимость от пороговой дозы еще не установлены [42]. Аналогичным образом еще предстоит четко определить дозу, продолжительность действия, пороговые значения для одного или нескольких вазопрессоров и/или биомаркеры, при которых септический шок можно будет считать рефрактерным.

Ангиотензин II, одобренный в конце 2017 года, является новейшим вазопрессором, который используется в клинической практике в США и Европейском союзе [43], хотя он может быть доступен не во всех регионах и медицинских учреждениях. У некоторых пациентов с септическим шоком наблюдается серьезная дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и в таких случаях ангиотензин II наиболее эффективен [44]. Следует отметить, что, хотя было доказано, что ангиотензин II повышает артериальное давление, его влияние на исходы лечения, ориентированные на пациента, остается неясным. Если при вазоплегическом шоке не помогает описанная выше комбинация вазопрессоров, врачи иногда прибегают к вспомогательным средствам, таким как метиленовый синий и гидроксикобаламин [45], но их эффективность в клинических испытаниях с достаточным количеством участников еще не проверялась. Кроме того, при таком клиническом сценарии следует рассмотреть возможность использования более современных методов гемодинамического мониторинга, применения инотропных препаратов, а также дополнительных доз кортикостероидов.

### **Инотропные препараты**

Согласно современным международным рекомендациям, пациентам с септическим шоком и сохраняющейся гипоперфузией, несмотря на адекватную инфузионную терапию и восстановление артериального давления, особенно при наличии сердечной недостаточности, рекомендуется добавлять добутамин к норэпинефрину или использовать только эпинефрин [15]. Клинически это часто проявляется в виде стойкой пятнистости кожи, увеличения времени наполнения капилляров, повышения уровня лактата и отсутствия реакции на преднагрузку, определяемой с помощью динамических



тестов. Дисфункцию сердца следует подтверждать с помощью эхокардиографии или инвазивного мониторинга сердечного выброса. О ней можно судить по признакам нарушения доставки кислорода, таким как низкое насыщение кислородом центральной вены ( $ScvO_2$ ) или повышенный вено-артериальный градиент парциального давления углекислого газа ( $PCO_2$ ), что указывает на недостаточный сердечный выброс [46]. Дисфункция миокарда, вызванная сепсисом, — часто встречающееся состояние, характеризующееся острой систолической и/или диастолической дисфункцией левого и/или правого желудочка, не связанной с ишемической болезнью [47]. Добутамин остается наиболее часто используемым инотропным препаратом, но его эффективность у пациентов с септическим шоком может быть разной из-за  $\beta_1$ -рецепторов может быть связано с тахикардией и вазодилатацией [48], что может привести к развитию адренергической кардиомиопатии [49]. На начальных стадиях норэпинефрин сам по себе может улучшить работу сердца [50], но у пациентов с явной сердечной недостаточностью этого эффекта часто недостаточно. Левосимендан, повышающий чувствительность к кальцию, теоретически может быть полезен при снижении чувствительности  $\beta_1$ -рецепторов [51], но не улучшил результаты в крупном клиническом исследовании и постхок-анализе даже среди пациентов с повреждением миокарда [52, 53]. Важно отметить, что эти исследования не были ориентированы на пациентов с подтвержденным низким сердечным выбросом и несоответствием  $DO_2/VO_2$ . Милринон, ингибитор фосфодиэстеразы-3, действует в обход адренергического пути, что дает ему теоретические преимущества, но его эффективность не была доказана в ходе клинических испытаний на пациентах с септическим шоком. И левосимендан, и милринон вызывают вазодилатацию и имеют длительный период полувыведения, поэтому их применение требует тщательного контроля. Эпинефрин остается альтернативным вариантом, но его применение связано с развитием лактацидоза и потенциальной гипоперфузией внутренних органов, а также может быть сопряжено с повышенной смертностью [54].

## **Кортикостероиды**

Кортикостероиды используются с 1970-х годов у пациентов с септическим шоком и неизменно демонстрируют способность купировать шок. Механизмы, лежащие в основе улучшения состояния при шоке, включают иммуномодуляцию, усиление высвобождения катехоламинов и улучшение чувствительности к давлению [55]. Однако



роль кортикостероидов в снижении смертности при септическом шоке остается неясной. Исследования с использованием только внутривенного гидрокортизона в дозе 200 мг/день не продемонстрировали снижения смертности [56], но комбинация флудрокортизона и гидрокортизона показала снижение смертности по сравнению с плацебо [57]. Следует отметить, что пациенты, включенные в исследование, получавшие гидрокортизон (200 мг/сут внутривенно плюс флудрокортизон 50 мкг/сут энтерально), также были в более тяжелом состоянии на исходном этапе, при этом дозы вазопрессорных препаратов на исходном этапе были значительно выше, что привело к высокой смертности в группе плацебо. Нет окончательных доказательств, которые бы определяли сроки начала применения кортикостероидов; рекомендации предписывают рассматривать начало терапии, когда скорость инфузии норадреналина достигает 0,25 мкг/кг/мин [15]. Следует отметить, что потенциальная польза от применения кортикостероидов у пациентов с септическим шоком может проявляться не во всех подгруппах пациентов. Постфактумный анализ показал, что положительный эффект от применения кортикостероидов в рамках исследования APROCCHSS наблюдался только у пациентов с септическим шоком, вызванным внебольничной пневмонией, но не при непульмональном сепсисе, что указывает на возможную неоднородность эффекта от лечения [58]. Доказательства неоднородности терапевтического эффекта кортикостероидов также были получены в ходе вторичного анализа клинических исследований, которые показали, что эндотипы, определяемые на основе транскриптомных, эндокринных, метаболомных или цитокиновых сигнатур, могут как выигрывать от применения стероидов, так и страдать от него, что не было очевидно по результатам основных клинических исследований [52]. Роль флудрокортизона при септическом шоке, выявление эндотипов, определяющих реакцию на кортикостероиды, а также роль кортикостероидов в условиях ограниченных ресурсов — все это остается предметом текущих исследований.

## **Цели реанимации**

Конечная цель реанимационных мероприятий при септическом шоке — скорейшее устранение гипоперфузии тканей. Реанимационные мероприятия проводятся под контролем гемодинамики и перфузии и адаптируются к конкретной фазе септического шока [59, 60]. На ранних этапах простые и общедоступные показатели мониторинга, такие как основные показатели жизнедеятельности, время наполнения капилляров, а



также изменения уровня лактата, могут помочь врачам скорректировать реанимационные мероприятия в соответствии с преобладающим макрогемодинамическим паттерном [61]. Было доказано, что персонализированная гемодинамическая реанимация с применением катехоламиновой терапии и различных тестов, в том числе тестов на чувствительность к инфузионной терапии и эхокардиографии, улучшает составную конечную точку, включающую смертность, продолжительность искусственной вентиляции легких и срок пребывания в стационаре на 28-й день [6].

С точки зрения перфузии, для диагностики гипоперфузии, мониторинга реакции на гемодинамические вмешательства или в качестве целевых показателей при реанимации используются несколько переменных [61]. Три основных клинических показателя для оценки перфузии — это состояние сознания, перфузия кожи и диурез. В более поздних исследованиях в качестве мониторинга используется время наполнения капилляров, а также новый целевой показатель при реанимации, подтвержденный рядом наблюдательных исследований, физиологическим контекстом и недавним рандомизированным клиническим исследованием [62, 63]. Время наполнения капилляров — это дешевый и общедоступный метод мониторинга, который рекомендован в актуальных руководствах Surviving Sepsis Campaign [15]. Важно отметить, что для повышения надежности оценки разными специалистами время наполнения капилляров должно измеряться определенным образом [63].

Гиперлактатемия традиционно рассматривалась как признак анаэробного метаболизма. Однако это комплексный показатель, отражающий не только гипоксию тканей в условиях гипоперфузии, но и аэробную выработку энергии в условиях адренергической стимуляции, а также снижение клиренса лактата. В последнее время целесообразность использования этого показателя в качестве конечной точки реанимации ставится под сомнение, поскольку было доказано, что изменение уровня лактата не является эффективной стратегией проведения реанимационных мероприятий [63, 64]. Из-за медленной кинетики восстановления лактат не подходит для точной настройки быстрых гемодинамических вмешательств [61], хотя динамика его восстановления может дать важную прогностическую информацию.

У пациентов с центральным венозным катетером ( $ScvO_2$ ) и венозно-артериальным градиентом  $pCO_2$  (разница  $pCO_2$ ) могут помочь в оценке макрогемодинамического статуса и принятии решения о дальнейших действиях при комплексном лечении



пациентов с септическим шоком и стойкой гипоперфузией [1, 16, 59]. Низкий показатель ScvO<sub>2</sub> и/или большая разница pCO<sub>2</sub> могут указывать на недостаточный сердечный выброс, что требует дальнейшей оптимизации макрогемодинамики. И наоборот, высокий показатель ScvO<sub>2</sub> у пациента в критическом состоянии может свидетельствовать о тяжелой дисфункции микроциркуляторного русла с разобщением макро- и микроциркуляторных систем. Доказано, что целевые показатели ScvO<sub>2</sub> на уровне 70% неэффективны [65]. Поскольку не существует конкретного показателя адекватности реанимационных мероприятий, врачам придется использовать всю доступную информацию, чтобы скорректировать терапию и обеспечить оптимальное гемодинамическое состояние.

### **Мониторинг гемодинамики**

Мониторинг гемодинамики используется для контроля достижения целей терапии у пациентов в критическом состоянии с септическим шоком. Инвазивный мониторинг артериального давления предпочтительнее прерывистого осциллометрического метода, но он ненадежен при гемодинамической нестабильности [3, 66] и не обеспечивает непрерывных измерений и возможности быстрого забора крови. Кроме того, мониторинг инвазивного артериального давления позволяет корректировать терапию с учетом таких простых гемодинамических показателей, как пульсовое давление и диастолическое артериальное давление [67]. Недавнее исследование показало, что отсроченное использование артериального катетера не уступает по эффективности ранней катетеризации артерий. При этом многие пациенты были исключены из исследования из-за тяжелого шока или невозможности измерить артериальное давление неинвазивным способом [68]. Гипотензия с низким пульсовым давлением указывает на низкий ударный объем, что в данном случае, вероятно, связано с уменьшением преднагрузки, и это требует дальнейшей инфузионной терапии у тех пациентов, у которых наблюдается положительная реакция на введение жидкости. И наоборот, гипотензия с нормальным пульсовым давлением и низким диастолическим артериальным давлением является признаком тяжелой вазоплегии, которую можно купировать, начав или скорректировав введение норадреналина [67].

У пациентов, не реагирующих на начальную терапию, необходимо контролировать сердечный выброс, чтобы определить тип шока, оценить гемодинамический статус и выбрать тактику лечения, поскольку смешанный вазоплегически-кардиогенный шок



может затруднить оценку состояния пациента и выбор подходящей тактики лечения. При смешанном вазоплегически-кардиогенном шоке измеренный сердечный выброс (а также разница между  $SvO_2$  и  $PCO_2$ ) может быть в норме, но все равно не соответствовать патофизиологическим требованиям, предъявляемым при септическом шоке. Помимо клинической оценки, эхокардиография является основным методом определения типа шока, позволяющим быстро получить информацию о работе сердца и исключить серьезные патологии, требующие немедленного лечения [69, 70]. Катетеризация легочной артерии с использованием катетера Свана — Ганса или анализ контура пульса с помощью метода транспульмональной термодилуции — это разумный подход к оценке сердечного выброса. Выбор метода зависит от доступности оборудования и опыта местных специалистов, что позволяет свести к минимуму возможные осложнения. Транспульмональная термодилуция может быть предпочтительнее, поскольку она измеряет внесосудистую легочную воду, обеспечивая полезную количественную оценку альвеолярного интерстициального отека [71]. Кроме того, измерение индекса проницаемости легочных сосудов может предоставить ценную информацию относительно этиологии увеличения объема внесосудистой жидкости, при этом индекс проницаемости легочных сосудов  $> 3$  указывает на капиллярную утечку [72]. У пациентов с правожелудочковой недостаточностью или легочной гипертензией может быть предпочтительнее установка катетера в легочной артерии, поскольку давление в легочной артерии измеряется непосредственно.

Для оценки реакции на инфузию жидкости (болюс 200–500 мл в течение 5–10 минут) также необходимо измерение сердечного выброса, и эту задачу легко решает анализ пульсового контура. Для прогнозирования реакции на инфузию жидкости предпочтительнее использовать динамические показатели, а не статические маркеры преднагрузки. Однако у многих пациентов в отделении интенсивной терапии колебания пульсового давления и ударного объема сами по себе не являются надежными показателями [73]. Например, при аритмии, вентиляции с низким дыхательным объемом, сохраненном спонтанном дыхании и внутрибрюшной гипертензии вариабельность пульсового давления и ударного объема не позволяют судить о реакции на инфузионную терапию. Функциональные гемодинамические тесты, такие как пассивное поднятие ног, проба с дыхательным объемом, проба с окклюзией на выдохе, проба Тренделенбурга и проба с положительным давлением на выдохе [74],



оцениваемые по изменениям сердечного выброса или ударного объема, позволяют оценить реакцию на инфузионную терапию, но требуют точных и непрерывных методов мониторинга, таких как анализ пульсового контура.

Ультразвуковое исследование в месте оказания медицинской помощи можно использовать для повторной эхокардиографии, чтобы завершить оценку гемодинамики, даже при мониторинге сердечного выброса, а также для оценки реакции на введение жидкости, определения достаточного объема введенной жидкости и реакции на вазопрессорную и инотропную терапию [75].

### **Антибиотики и контроль источников инфекции**

Поскольку при лечении сепсиса и септического шока основное внимание уделяется поддержанию работы систем органов, главным методом борьбы с инфекцией является антибиотикотерапия и устранение источника инфекции.

Инфекции, вызывающие сепсис, провоцируются различными возбудителями в зависимости от первичного источника инфекции, а также от географического региона. Первоначальная противомикробная терапия должна быть направлена на борьбу с наиболее вероятными патогенами, исходя из клинической картины, сопутствующих заболеваний, а также местных и региональных особенностей распространения инфекций. Например, респираторные инфекции у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи, чаще всего вызываются грамположительными бактериями [76], в то время как инфекции мочевыводящих путей и органов брюшной полости обычно вызваны грамотрицательными бактериями. Внутрибольничные инфекции обычно вызываются грамотрицательными микроорганизмами, которые чаще всего устойчивы к антибиотикам [77]. Эмпирическая терапия должна быть направлена на борьбу с патогенами, которые с наибольшей вероятностью вызвали инфекцию [78].

Для проведения эмпирической терапии важно, чтобы в каждом отделении интенсивной терапии имелись актуальные данные о чувствительности к патогенам, вызывающим инфекции. Микрофлора в разных странах может отличаться, как и в разных регионах одной страны и даже в разных больницах [79]. При сепсисе и септическом шоке важно не затягивать с началом приема антибиотиков, так как отсрочка связана с более высокой смертностью [80, 81]. Новые данные свидетельствуют о том, что адекватная дозировка, в том числе с учетом начальной дозы, и оптимизированное введение антибиотиков



могут еще больше повысить эффективность лечения [82]. У пациентов в критическом состоянии часто наблюдается повышенный клиренс почками [83], что приводит к недостаточной дозировке. Для многих противомикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии все чаще рекомендуется корректировать дозировку в соответствии с клиническими показаниями и при наличии возможности проводить терапевтический лекарственный мониторинг [84]. Для бета-лактамов длительная инфузия связана с более низким уровнем смертности [85].

Необходимо всегда тщательно взвешивать баланс между обоснованным эмпирическим применением и, по возможности, быстрым прекращением приема или снижением дозировки [78]. Побочные эффекты от приема антибиотиков, такие как изменение кишечной микрофлоры, чрезмерный рост резистентных микроорганизмов на коже и в кишечнике, создают условия, при которых «стандартный» курс антибиотиков должен быть направлен только на устранение причины инфекции. Двухнедельный курс лечения следует сократить до 5–7 дней [86] для пациентов без иммуносупрессии, которые хорошо реагируют на терапию, при отсутствии микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, за исключением случаев, когда контроль источника инфекции невозможен или недостаточен, при глубоко локализованных инфекциях или в особых случаях, например при стафилококковых инфекциях.

Несмотря на то, что для лечения каждой инфекции следует использовать подходящие антибиотики, приоритетом должно быть удаление как можно большего количества инфицированных тканей с пораженного участка. Это может означать промывание раны, хирургическую обработку пораженных участков тканей или дренирование для удаления как можно большего количества бактерий (или грибов). Такие стратегии лечения — контроль источника инфекции — стали основой первичной терапии многих инфекций. Под контролем источника подразумеваются все меры, принимаемые для устранения или контроля любой области, где присутствует инфекция, с целью не только снижения инфекционной нагрузки, но и максимально возможного восстановления дооперационной анатомии и функций (рис. 3) [87].

Изначально контроль источника инфекции сводился к удалению инфицированных инородных тел, таких как центральные венозные катетеры или другие инвазивные устройства, а также к дренированию доступных скоплений гноя, например при внутрибрюшных инфекциях, с помощью лапаротомии.

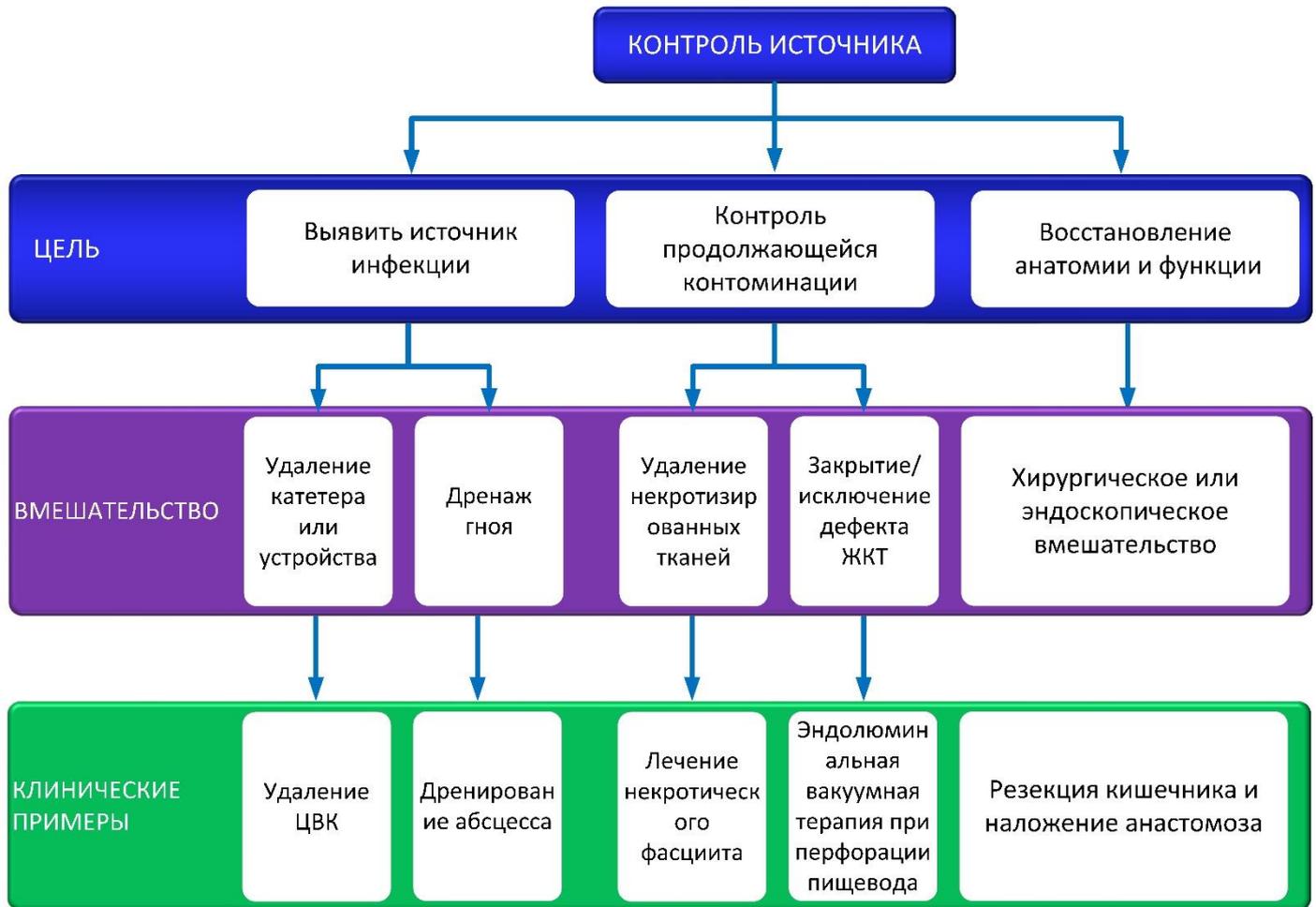


Рисунок 3. Роль контроля источника при лечении пациентов с септическим шоком. ЖКТ желудочно-кишечный тракт, ЦВК центральный венозный катетер

Благодаря новым, более совершенным методам визуализации и малоинвазивным стратегиям многие скопления гноя, некротических тканей и инфицированного материала можно относительно легко дренировать без проведения открытых операций. Основным методом контроля источника инфекции является компьютерная томография, но все чаще применяется ультразвуковое исследование, что может сделать контроль источника инфекции более доступным в условиях ограниченных ресурсов. Таким образом, контроль источника инфекции следует рассматривать во всех случаях сепсиса или септического шока, и, хотя это не всегда возможно (например, при инфицировании сустава или сердечного клапана, пневмонии без абсцессов), этот метод должен быть одним из первых в любой стратегии лечения [88]. Доказано, что такие стратегии лечения снижают смертность при многих формах сепсиса, вызванного внебольничными инфекциями [89].



## Долгосрочное восстановление

Сепсис и септический шок могут привести к серьезным долгосрочным последствиям, так называемому постсептическому синдрому (ПСС)[90]. Он может иметь схожие проявления с другими посткритическими состояниями, такими как синдром выхода из интенсивной терапии. ПСС включает в себя ряд долгосрочных физических, психологических и когнитивных нарушений, которые сохраняются после завершения острой фазы сепсиса [91]. Прогноз для пациентов, перенесших сепсис, неоднозначен: примерно треть пациентов умирает в течение года после перенесенного сепсиса, у одной шестой наблюдаются серьезные стойкие физические или когнитивные нарушения, и только у половины выживших наблюдается полное или почти полное восстановление [91, 92].

Постсептический синдром характеризуется длительной иммунной дисрегуляцией, хроническим воспалением, а также метаболической и эндотелиальной дисфункцией. Эти факторы повышают риск рецидивирующих инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний и снижения когнитивных функций у пациентов, переживших сепсис. Митохондриальная дисфункция и эпигенетические изменения играют ключевую роль в длительной иммуносупрессии, нарушая адаптивные и врожденные иммунные реакции. Вызванная сепсисом дисфункция органов влияет на многие системы, включая мозг, сердце и почки (таблица 1) [93].

**Таблица 1. Последствия постсептического синдрома**

Неврологические последствия	Нейровоспаление, дисфункция гематоэнцефалического барьера и накопление нейротоксических белков могут привести к острым и хроническим когнитивным нарушениям. Выжившие часто испытывают трудности с памятью, концентрацией внимания и исполнительными функциями.
Сердечно-сосудистые последствия	Дисфункция миокарда связана с воспалительными медиаторами, такими как ФНО- $\alpha$ и ИЛ-6, что способствует развитию сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений.
Почечные последствия	Острое повреждение почек, связанное с сепсисом, возникает из-за гипоперфузии и воспаления, увеличивая риск прогрессирования до хронической болезни почек.
Психологические последствия	Тревога, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство широко распространены среди выживших.
Физические последствия	Инвалидность вследствие ампутации конечностей, мышечная слабость, усталость, затруднение глотания и проблемы со сном.
Другие соображения	Социальное, семейное и опекуновое воздействие, включая осложненное горе, проблемы с психическим здоровьем и поддержку в период утраты близкого человека.



## **Лучшие практики восстановления и последующего наблюдения**

Для эффективного лечения и профилактики последствий постсептического синдрома необходим комплексный подход, учитывающий непрерывность оказания медицинской помощи для достижения наилучших результатов. Это включает в себя раннее вмешательство, которое может проводиться в соответствии с алгоритмом A-F [94], раннюю реабилитацию, которая может улучшить когнитивные функции [95], а также плановую и индивидуальную реабилитацию и последующее наблюдение.

Несмотря на противоречивые данные о долгосрочном наблюдении за пациентами в критическом состоянии, перенесшими сепсис, считается, что важно наблюдение в специализированной клинике для пациентов, выписанных из отделения интенсивной терапии, с привлечением профильных консультантов или других реабилитационных служб [96]. Наблюдение, как очное, так и виртуальное, дает возможность оценить наличие постсептического синдрома, скорректировать прием лекарств, назначить реабилитационные процедуры, направить пациентов в программы поддержки и выявить проблемы, которые могут привести к дальнейшему ухудшению качества жизни. Вот некоторые аспекты, которые рекомендуется проверить после выписки из отделения неотложной помощи:

**Лекарственные препараты:** крайне важно возобновить прием необходимых препаратов после госпитализации, поскольку из-за физиологических изменений, таких как потеря веса или снижение функции почек, может потребоваться корректировка дозировки. Кроме того, важно пересмотреть список препаратов, которые были назначены во время госпитализации и продолжают приниматься.

**Оценка и снижение риска:** рекомендуется обследовать пациентов на наличие поддающихся лечению заболеваний, которые часто приводят к повторной госпитализации, таких как рецидивирующие инфекции, сердечная и почечная недостаточность.

**Реабилитация:** у людей, переживших сепсис, часто наблюдается потеря мышечной массы и слабость. Может потребоваться физиотерапия, эрготерапия или логопедия. Для восстановления сил важно постепенно увеличивать физическую активность.



**Программы поддержки:** растет число групп поддержки для пациентов и их семей, переживших критическое состояние. Эти программы могут быть полезны и для тех, кто перенес сепсис, поскольку они обеспечивают необходимую эмоциональную поддержку и дают практические советы по борьбе с долгосрочными симптомами и физическими последствиями.

### **Заключение.**

Для оптимального ведения пациентов с септическим шоком необходимо быстро и точно определить, кому из пациентов с сепсисом требуется дополнительная гемодинамическая поддержка. На начальном этапе гемодинамической поддержки необходимо рационально использовать внутривенное введение жидкостей и рассмотреть возможность применения вазопрессоров, таких как норэпинефрин. Также требуется назначение соответствующих антибиотиков и, при необходимости, устранение источника инфекции. На этапе оптимизации, в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента и его реакции на терапию, врачам необходимо рассмотреть возможность продолжения инфузионной терапии, корректировки дозы вазопрессоров и, возможно, добавления инотропных препаратов в зависимости от клинической картины, а также гемодинамических и биохимических показателей. Пациентам, которые не реагируют на первоначальную терапию, может потребоваться более тщательный мониторинг и дополнительные методы лечения, такие как кортикостероиды, вазопрессин и ангиотензин, для достижения стабильности сердечно-сосудистой системы.

После достижения стабильности состояния врачи должны продумать стратегии по смягчению потенциальных долгосрочных последствий для пациентов, учитывая их точку зрения и опыт.

### **Список литературы**

1. Schroeder K, Pathak A, Sarwer DB (2021) A call for trauma-informed intensive care. *Nurs Outlook* 69:717–719
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet* 395:200–211



4. Beane A, Shankar-Hari M (2024) Long-term ill health in sepsis survivors: an ignored health-care challenge? *Lancet* 404:1178–1180
5. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S (2017) Recognizing sepsis as a global health priority—a who resolution. *N Engl J Med* 377:414–417
6. The Andromeda-Shock-2 Investigators for the Andromeda Research Network SSoAR, Pain T, Latin American Intensive Care N (2025) Personalized hemodynamic resuscitation targeting capillary refill time in early septic shock: the andromeda-shock-2 randomized clinical trial. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.20402>
7. Thwaites L, Nasa P, Abbenbroek B, Dat VQ, Finfer S, Kwizera A, Ling L, Lobo SM, Sinto R, Aditjaningsih D, Antonelli M, Arabi YM, Argent A, Azevedo L, Bennett E, Chakrabarti A, De Asis K, De Waele J, Divatia JV, Estensoro E, Evans L, Faiz A, Hammond NE, Hashmi M, Herridge MS, Jacob ST, Jatsho J, Javeri Y, Khalid K, Chen LK, Levy M, Lundeg G, Machado FR, Mehta Y, Mer M, Son DN, Ospina-Tascón GA, Ostermann M, Permpikul C, Prescott HC, Reinhart K, Rodriguez Vega G, Shrestha GS, Waweru-Siika W, Tan TL, Todi S, Tripathy S, Venkatesh B, Vincent JL, Myatra SN (2025) Management of adult sepsis in resource-limited settings: global expert consensus statements using a Delphi method. *Intensive Care Med* 51:21–38
8. Desposito L, Bascara C (2024) Review: sepsis guidelines and core measure bundles. *Postgrad Med* 136:702–711
9. Qiu X, Lei YP, Zhou RX (2023) SIRS, SOFA, QSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 21:891–900
10. Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J (2018) Performance of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 22:28
11. Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D (2016) Sepsis kills: early intervention saves lives. *Med J Aust* 204:73
12. Ackermann K, Baker J, Green M, Fullick M, Varinli H, Westbrook J, Li L (2022) Computerized clinical decision support systems for the early detection of sepsis among adult inpatients: scoping review. *J Med Internet Res* 24:e31083
13. Arabi YM, Alsaawi A, Alzahrani M, Al Khathaami AM, AlHazme RH, Al Mutrafy A, Al Qarni A, Vishwakarma RK, Al Anazi R, Al Qasim E, Abdukahil SA, Al-Rabeah FK, Al Ghamdi H, Alatassi A, Al-Dorzi HM, Al-Hameed F, Babakr R, Alghamdi AA, Bin Salih S, Alharbi A, AlKatheri ME, Mustafa H, Al-Qahtani S, Al Qahtani S, Alselaime N, Tashkandi N, Alyami AH, Alyousef Z, AlDibasi O, Al-Qahtani AH, Aldawood A, Caswell A, Al Ayadhi N, Al Rehaili H, Al Arfaj A, Al Mubarak H, Alwasaidi T, Zahrani S, Alalawi Y, Alhadab A, Nasser T, Omer T, Al Johani SM, Alajlan A, Sadat M, Alzunitan M, Al Mohrij S, Group ST, the Saudi Critical Care Trials G (2025) Electronic sepsis screening among patients admitted to hospital wards: a stepped-wedge cluster randomized trial. *JAMA* 333:763–773
14. Kijpaisalratana N, Saoraya J, Nhuponkaew P, Vongkulbhisana K, Musikavorn K (2024) Real-time machine learning-assisted sepsis alert enhances the timeliness of antibiotic administration and diagnostic accuracy in emergency department patients with sepsis: a cluster-randomized trial. *Intern Emerg Med* 19:1415–1424
15. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belle-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estensoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McLaughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M (2021) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247
16. De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, Myatra SN, Ostermann M, Prescott HC, Talmor D, Antonelli M, Pontes Azevedo LC, Bauer SR, Kissoon N, Loeches IM, Nunnally M, Tissieres P, Vieillard-Baron A, Coopersmith CM (2024) Surviving sepsis campaign research priorities 2023. *Crit Care Med* 52:268–296
17. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593



18. Pirracchio R, Fong N, Legrand M (2025) heterogeneity in the response to a high vs low mean arterial pressure target in patients with septic shock a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 51(10):1775–1783. <https://doi.org/10.1007/s00134-025-08104-8>
19. Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL, Damiani LP, Hammond NE, Machado FR, Micallef S, Myburgh J, Ramanan M, Venkatesh B, Rice TW, Semler MW, Young PJ, Finfer S (2024) Balanced crystalloids versus saline for critically ill patients (best-living): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 12:237–246
20. Arabi YM, Belley-Cote E, Carsetti A, De Backer D, Donadello K, Juffermans NP, Hammond N, Laake JH, Liu D, Maitland K, Messina A, Møller MH, Poole D, Mac Sweeney R, Vincent JL, Zampieri FG, AlShamsi F (2024) European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med* 50:813–831
21. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip WC, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Annane D (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161:347–355
22. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–1421
23. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, Hidam AK, Tevethia H, Kumar G, Sah-ney A, Mitra LG, Sarin SK (2022) A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [Alps trial]. *J Hepatol* 77:670–682
24. Mekontso Dessap A, AlShamsi F, Belletti A, De Backer D, Delaney A, Møller MH, Gendreau S, Hernandez G, Machado FR, Mer M, Monge Garcia MI, Myatra SN, Peng Z, Perner A, Pinsky MR, Sharif S, Teboul JL, Vieillard-Baron A, Alhazzani W (2025) European Society of Intensive Care Medicine (Esicm) 2025 clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: part 2-the volume of resuscitation fluids. *Intensive Care Med* 51:461–477
25. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimburger DC, Mabula C, Bwalya M, Bernard GR (2017) Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:1233–1240
26. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–2495
27. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA (2020) Fluid overload and mortality in adult critical care patients-a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med* 48:1862–1870
28. Gendreau S, Frapard T, Carteaux G, Kwizera A, Adhikari NKJ, Mer M, Hernandez G, Mekontso Dessap A (2024) Geoeconomic influence on the effect of fluid volume for sepsis resuscitation: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 209:517–528
29. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, Jakob SM, Cecconi M, Nalos M, Ostermann M, Malbrain M, Pettilä V, Møller MH, Kjær MN, Lange T, Overgaard-Steensen C, Brand BA, Winther-Olesen M, White JO, Quist L, Westergaard B, Jonsson AB, Hjortsø CJS, Meier N, Jensen TS, Engstrøm J, Nebrich L, Andersen-Ranberg NC, Jensen JV, Joseph NA, Poulsen LM, Herløv LS, Sølling CG, Pedersen SK, Knudsen KK, Straarup TS, Vang ML, Bundgaard H, Rasmussen BS, Aagaard SR, Hildebrandt T, Russell L, Bestle MH, Schønemann-Lund M, Brøchner AC, Elvander CF, Hoffmann SKL, Rasmussen ML, Martin YK, Friberg FF, Seter H, Aslam TN, Ådnøy S, Seidel P, Strand K, Johnstad B, Joelsson-Alm E, Christensen J, Ahlstedt C, Pfortmueller CA, Siegemund M, Greco M, Raděj J, Kříž M, Gould DW, Rowan KM, Mouncey PR, Perner A (2022) Restriction of intravenous fluid in Icu patients with septic shock. *N Engl J Med* 386:2459–2470
30. Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Hayden D, Hough CL, Huang W, Iwashyna TJ, Jones AE, Khan A, Lai P, Liu KD, Miller CD, Oldmixon K, Park PK, Rice TW, Ringwood N, Semler MW, Steingrub JS, Talmor D, Thompson BT, Yealy DM, Self WH (2023) Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med* 388:499–510



31. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
32. Monnet X, Malbrain M, Pinsky MR (2023) The prediction of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 49:83–86
33. Ahn C, Yu G, Shin TG, Cho Y, Park S, Suh GY (2024) Comparison of early and late norepinephrine administration in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 166:1417–1430
34. Shi R, Braik R, Monnet X, Gu WJ, Ospina-Tascon G, Permpikul C, Djebbour M, Soumare A, Agaleridis V, Lai C (2025) Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care* 29:182
35. Monnet X, Lai C, Ospina-Tascon G, De Backer D (2023) Evidence for a personalized early start of norepinephrine in septic shock. *Crit Care* 27:322
36. Wieruszewski PM, Leone M, Kaas-Hansen BS, Dugar S, Legrand M, McKenzie CA, Bissell Turpin BD, Messina A, Nasa P, Schorr CA, De Waele JJ, Khanna AK (2024) Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force. *Crit Care Med* 52:521–530
37. Jozwiak M, Cousin VL, De Backer D, Malbrain M, Monnet X, Messina A, Chew MS (2025) Vasopressin use across shock states: international insights from an International Esicm-Endorsed Survey: The Press Survey. *Crit Care* 29:273
38. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the vanish randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518
39. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–887
40. Kalimouttou A, Kennedy JN, Feng J, Singh H, Saria S, Angus DC, Seymour CW, Pirracchio R (2025) Optimal vasopressin initiation in septic shock: the Oviss reinforcement learning study. *JAMA* 333:1688–1698
41. White KC, Costa-Pinto R, Blank S, Whebell S, Quick L, Luke S, Attokaran AG, Garrett P, Ramanan M, Tabah A, Shekar K, Laupland KB, Kumar A, McCullough J, Udy A, Eastwood G, Bellomo R, Chaba A (2025) Effect of early adjunctive vasopressin initiation for septic shock patients: a target trial emulation. *Crit Care* 29:188
42. Sato R, Duggal A, Sacha GL, Rudoni MA, Yataco AC, Khanna AK, Dugar S (2023) The relationship between norepinephrine equivalent dose of vasopressors within 24 hours from the onset of septic shock and in-hospital mortality rate. *Chest* 163:148–151
43. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse LW, Altaweel L, Albertson TE, Mackey C, McCurdy MT, Boldt DW, Chock S, Young PJ, Krell K, Wunderink RG, Ostermann M, Murugan R, Gong MN, Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson BT, Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla LS, Tidmarsh GF, Deane AM (2017) Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 377:419–430
44. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, Hästbacka J, Khanna AK, Albertson TE, Tumlin J, Storey K, Handisides D, Tidmarsh GF, Chawla LS, Ostermann M (2020) Renin and survival in patients given angiotensin II for catecholamine-resistant vasodilatory shock. A clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 202:1253–1261
45. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, Belletti A, Khanna AK (2023) An updated “norepinephrine equivalent” score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care* 27:29
46. Vincent JL, Singer M, Einav S, Moreno R, Wendon J, Teboul JL, Bakker J, Hernandez G, Annane D, de Man AME, Monnet X, Ranieri VM, Hamzaoui O, Takala J, Juffermans N, Chiche JD, Myatra SN, De Backer D (2021) Equilibrating Ssc guidelines with individualized care. *Crit Care* 25:397
47. Aissaoui N, Boissier F, Chew M, Singer M, Vignon P (2025) Sepsis-induced cardiomyopathy. *Eur Heart J* 46(34):3339–3353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf340>



48. Razazi K, Labbé V, Laine L, Bedet A, Carteaux G, de Prost N, Boissier F, Bagate F, Mekontso Dessap A (2022) Hemodynamic effects and tolerance of dobutamine for myocardial dysfunction during septic shock: an observational multicenter prospective echocardiographic study. *Front Cardiovasc Med* 9:951016
49. Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marullo S (1998) Beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med* 24:1315–1322
50. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, Monnet X, Trouiller P, Richard C, Teboul JL (2018) Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth* 120:517–524
51. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Landoni G, Pelaia P, Pietropaoli P, Van Aken H, Teboul JL, Ince C, Westphal M (2010) Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 14:R232
52. Antcliff DB, Santhakumaran S, Orme RML, Ward JK, Al-Beidh F, O’Dea K, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Mason AJ, Cross M, Ashby D, Gordon AC (2019) Levosimendan in septic shock in patients with biochemical evidence of cardiac dysfunction: a subgroup analysis of the leopards randomised trial. *Intensive Care Med* 45:1392–1400
53. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, Mason AJ, Cross M, Al-Beidh F, Best-Lane J, Brealey D, Nutt CL, McNamara JJ, Reschreiter H, Breen A, Liu KD, Ashby D (2016) Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 375:1638–1648
54. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmäki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, Valente S, Urban P, Chua HR, Bellomo R, Popovic B, Ouweneel DM, Henriques JPS, Simonis G, Lévy B, Kimmoun A, Gaudard P, Basir MB, Markota A, Adler C, Reuter H, Mebazaa A, Chouhied T (2018) Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med* 44:847–856
55. Ramanan M, Cohen J, Venkatesh B (2019) Steroids and sepsis: the debate continues. *Int Anesthesiol Clin* 57:17–30
56. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, Billot L, Correa M, Glass P, Harward M, Joyce C, Li Q, McArthur C, Perner A, Rhodes A, Thompson K, Webb S, Myburgh J (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378:797–808
57. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Martin C, Timsit JF, Misset B, Ali Benali M, Colin G, Souweine B, Asehnoune K, Mercier E, Chimot L, Charpentier C, François B, Boulain T, Petitpas F, Constantin JM, Dhonneur G, Baudin F, Combes A, Bohé J, Loriferne JF, Amathieu R, Cook F, Slama M, Leroy O, Capellier G, Dargent A, Hissem T, Maxime V, Bellissant E (2018) Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 378:809–818
58. Heming N, Renault A, Kuperminc E, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Leone M, Timsit JF, Misset B, Benali MA, Colin G, Souweine B, Asehnoune K, Mercier E, Chimot L, Charpentier C, François B, Boulain T, Petitpas F, Constantin JM, Dhonneur G, Baudin F, Combes A, Bohé J, Loriferne JF, Cook F, Slama M, Leroy O, Capellier G, Dargent A, Hissem T, Bounab R, Maxime V, Moine P, Bellissant E, Annane D (2024) Hydrocortisone plus fludrocortisone for community acquired pneumonia-related septic shock: a subgroup analysis of the Aprocchss phase 3 randomised trial. *Lancet Respir Med* 12:366–374
59. Bakker J, Kattan E, Annane D, Castro R, Cecconi M, De Backer D, Dubin A, Evans L, Gong MN, Hamzaoui O, Ince C, Levy B, Monnet X, Ospina Tascón GA, Ostermann M, Pinsky MR, Russell JA, Saugel B, Scheeren TWL, Teboul JL, Vieillard Baron A, Vincent JL, Zampieri FG, Hernandez G (2022) Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med* 48:148–163
60. Hernández G, Teboul JL (2016) Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Med* 42:1621–1624
61. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascón GA, Fuentealba A, Castro R, Regueira T, Romero C, Ince C, Bakker J (2014) When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care* 4:30
62. Hernandez G, Carmona P, Ait-Oufella H (2024) Monitoring capillary refill time in septic shock. *Intensive Care Med* 50:580–582



63. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegría L, Teboul JL, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernández P, Barahona D, Granda-Luna V, Cavalcanti AB, Bakker J, Hernández G, Ospina-Tascón G, Petri Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegría L, Teboul JL, Cecconi M, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernández P, Barahona D, Cavalcanti AB, Bakker J, Hernández G, Alegría L, Ferri G, Rodríguez N, Holger P, Soto N, Pozo M, Bakker J, Cook D, Vincent JL, Rhodes A, Kavanagh BP, Dellinger P, Rietdijk W, Carpio D, Pavéz N, Henriquez E, Bravo S, Valenzuela ED, Vera M, Dreyse J, Oviedo V, Cid MA, Larroulet M, Petruska E, Sarabia C, Gallardo D, Sanchez JE, González H, Arancibia JM, Muñoz A, Ramirez G, Aravena F, Aquevedo A, Zambrano F, Bozinovic M, Valle F, Ramirez M, Rossel V, Muñoz P, Ceballos C, Esveile C, Carmona C, Candia E, Mendoza D, Sanchez A, Ponce D, Ponce D, Lastra J, Nahuelpán B, Fasce F, Luengo C, Medel N, Cortés C, Campassi L, Rubatto P, Horna N, Furche M, Pendino JC, Bettini L, Lovesio C, González MC, Rodríguez J, Canales H, Caminos F, Galletti C, Minoldo E, Aramburu MJ, Olmos D, Nin N, Tenzi J, Quiroga C, Lacuesta P, Gaudín A, Pais R, Silvestre A, Olivera G, Rieppi G, Berrutti D, Ochoa M, Cobos P, Vintimilla F, Ramirez V, Tobar M, García F, Picoita F, Remache N, Granda V, Paredes F, Barzallo E, Garcés P, Guerrero F, Salazar S, Torres G, Tana C, Calahorrano J, Solis F, Torres P, Herrera L, Ornes A, Pérez V, Delgado G, López A, Espinosa E, Moreira J, Salcedo B, Villacres I, Suing J, Lopez M, Gomez L, Toctaquiza G, Cadena Zapata M, Orazabal MA, Pardo Espejo R, Jimenez J, Calderón A, Paredes G, Barberán JL, Moya T, Atehortua H, Sabogal R, Ortiz G, Lara A, Sanchez F, Hernán Portilla A, Dávila H, Mora JA, Calderón LE, Alvarez I, Escobar E, Bejarano A, Bustamante LA, Aldana JL (2019) Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the Andromeda-shock randomized clinical trial. *JAMA* 321:654–664
64. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303:739–746
65. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, Coats TJ, Delaney A, Gimbel E, Grieve RD, Harrison DA, Higgins AM, Howe B, Huang DT, Kellum JA, Mouncey PR, Music E, Peake SL, Pike F, Reade MC, Sadique MZ, Singer M, Yealy DM (2017) Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 376:2223–2234
66. Kaufmann T, Cox EGM, Wiersema R, Hiemstra B, Eck RJ, Koster G, Scheeren TWL, Keus F, Saugel B, van der Horst ICC (2020) Non-invasive oscillometric versus invasive arterial blood pressure measurements in critically ill patients: a post hoc analysis of a prospective observational study. *J Crit Care* 57:118–123
67. Ramasco F, Aguilar G, Aldecoa C, Bakker J, Carmona P, Dominguez D, Galiana M, Hernández G, Kattan E, Olea C, Ospina-Tascón G, Pérez A, Ramos K, Ramos S, Tamayo G, Tuero G (2024) Towards the personalization of septic shock resuscitation: the fundamentals of andromeda-shock-2 trial. *Rev Esp Anestesiología Reanim (Engl Ed)* 71:112–124
68. Muller G, Contou D, Ehrmann S, Martin M, Andreu P, Kamel T, Boissier F, Azais MA, Monnier A, Vimeux S, Chenal A, Nay MA, Salmon Gandonnière C, Lascarrou JB, Roudaut JB, Plantefève G, Giraudeau B, Lakhil K, Tavernier E, Boulain T (2025) Deferring arterial catheterization in critically ill patients with shock. *N Engl J Med* 393(19):1875–1888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2502136>
69. Vieillard-Baron A, Mayo PH, Vignon P, Cholley B, Slama M, Pinsky M, McLean A, Choi G, Beaulieu Y, Arntfield R, Koenig S, Colreavy F, Canivet JL, De Backer D (2014) International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography. *Intensive Care Med* 40:654–666
70. Robba C, Wong A, Poole D, Al Tayar A, Arntfield RT, Chew MS, Corradi F, Douflé G, Goffi A, Lamperti M, Mayo P, Messina A, Mongodi S, Narasimhan M, Puppo C, Sarwal A, Slama M, Taccone FS, Vignon P, Vieillard-Baron A (2021) Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 47:1347–1367
71. Gavelli F, Shi R, Teboul JL, Azzolina D, Mercado P, Jozwiak M, Chew MS, Huber W, Kirov MY, Kuzkov VV, Lahmer T, Malbrain M, Mallat J, Sakka SG, Tagami T, Pham T, Monnet X (2022) Extravascular lung water levels are associated with mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 26:202
72. Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, Endo T, Yamanouchi S, Tagami T, Yamaguchi J, Yoshikawa K, Sugita M, Kase Y, Kanemura T, Takahashi H, Kuroki Y, Izumino H, Rinka H, Seo R, Takatori M, Kaneko T, Nakamura T, Irahara T, Saito N, Watanabe A (2012) The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 16:R232



73. Monnet X, Shi R, Teboul JL (2022) Prediction of fluid responsiveness. What's new? *Ann Intensive Care* 12:46–7
4. Michard F, Chemla D, Teboul JL (2015) Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care* 19:144
75. Kasselitz TB, Seymour CW (2025) Point-of-care ultrasound in sepsis and septic shock. *JAMA* 333:1720–1721
76. Mandell L (2008) Treatment of community-acquired pneumonia down under versus the united states: is it really that different? *Clin Infect Dis* 46:1522–1524
77. Ture Z, Güner R, Alp E (2023) Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. *J Intensive Med* 3:244–253
78. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, Kipnis E, Kollef M, Laupland K, Paiva JA, Rodríguez-Baño J, Ruppé É, Salluh J, Taccone FS, Weiss E, Barbier F (2019) Rationalizing antimicrobial therapy in the Icu: a narrative review. *Intensive Care Med* 45:172–189
79. Blackley SK, Lawrence J, Blevins A, Howell C, Butts CC, Polite NM, Capasso TJ, Bright AC, Hall KA, Haiflich AN, Williams AY, Kinnard CM, Mbaka MI, Audia JP, Simmons JD, Lee YL (2024) A single hospital-wide antibiogram is insufficient to account for differences in antibiotic resistance patterns across multiple icus. *Am Surg* 90:2165–2169
80. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596
81. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM (2017) Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 376:2235–2244
82. Vieceli T, Rello J (2022) Optimization of Antimicrobial Prescription in the Hospital. *Eur J Intern Med* 106:39–44
83. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, Boots RJ, Lipman J (2014) Augmented renal clearance in the Icu: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations\*. *Crit Care Med* 42:520–527
84. Udy AA, De Waele JJ, Lipman J (2015) Augmented renal clearance and therapeutic monitoring of B-lactams. *Int J Antimicrob Agents* 45:331–333
85. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Hammond NE, Knowles S, Liu X, McGuinness S, Mysore J, Paterson DL, Peake S, Rhodes A, Roberts JA, Roger C, Shirwadkar C, Starr T, Taylor C, Myburgh JA, Lipman J (2024) Continuous vs intermittent B-lactam antibiotic infusions in critically ill patients with sepsis: the bling iii randomized clinical trial. *JAMA* 332:629–637
86. Daneman N, Rishu A, Pinto R, Rogers BA, Shehabi Y, Parke R, Cook D, Arabi Y, Muscedere J, Reynolds S, Hall R, Dwivedi DB, McArthur C, McGuinness S, Yahav D, Coburn B, Geagea A, Das P, Shin P, Detsky M, Morris A, Fralick M, Powis JE, Kandel C, Sliql W, Bagshaw SM, Singhal N, Belley-Cote E, Whitlock R, Khwaja K, Morpeth S, Kazemi A, Williams A, MacFadden DR, McIntyre L, Tsang J, Lamontagne F, Carignan A, Marshall J, Friedrich JO, Cirone R, Downing M, Graham C, Davis J, Duan E, Neary J, Evans G, Alraddadi B, Al Johani S, Martin C, Elsayed S, Ball I, Lauzier F, Turgeon A, Stelfox HT, Conly J, McDonald EG, Lee TC, Sullivan R, Grant J, Kagan I, Young P, Lawrence C, O'Callaghan K, Eustace M, Choong K, Aslanian P, Buehner U, Havey T, Binnie A, Prazak J, Reeve B, Litton E, Lothar S, Kumar A, Zarychanski R, Hoffman T, Paterson D, Daley P, Commons RJ, Charbonney E, Naud JF, Roberts S, Tiruvoipati R, Gupta S, Wood G, Shum O, Miyakis S, Dodek P, Kwok C, Fowler RA (2025) Antibiotic treatment for 7 versus 14 days in patients with bloodstream infections. *N Engl J Med* 392:1065–1078
87. De Waele JJ (2010) Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 395:489–494
88. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I (2022) Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 48:1799–1802
89. Reitz KM, Kennedy J, Li SR, Handzel R, Tonetti DA, Neal MD, Zuckerbraun BS, Hall DE, Sperry JL, Angus DC, Tzeng E, Seymour CW (2022) Association between time to source control in sepsis and 90-day mortality. *JAMA Surg* 157:817–826



90. van der Slikke EC, Beumeler LFE, Holmqvist M, Linder A, Mankowski RT, Bouma HR (2023) Understanding post-sepsis syndrome: how can clinicians help? *Infect Drug Resist* 16:6493–6511
91. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, Connolly B, Dark P, Ferrucci L, Finfer S, Girard TD, Hodgson C, Hopkins RO, Hough CL, Jackson JC, Machado FR, Marshall JC, Misak C, Needham DM, Panigrahi P, Reinhart K, Yende S, Zafonte R, Rowan KM, Angus DC (2019) Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 200:972–981
92. Hammond NE, Finfer SR, Li Q, Taylor C, Cohen J, Arabi Y, Bellomo R, Billot L, Harward M, Joyce C, McArthur C, Myburgh J, Perner A, Rajbhandari D, Rhodes A, Thompson K, Webb S, Venkatesh B (2020) Health-related quality of life in survivors of septic shock: 6-month follow-up from the adrenal trial. *Intensive Care Med* 46:1696–1706
93. Iba T, Maier CL, Helms J, Ferrer R, Thachil J, Levy JH (2024) Managing sepsis and septic shock in an endothelial glyocalyx-friendly way: from the viewpoint of surviving sepsis campaign guidelines. *Ann Intensive Care* 14:64
94. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB (2017) The Abcdef bundle in critical care. *Crit Care Clin* 33:225–243
95. Patel BK, Wolfe KS, Patel SB, Dugan KC, Esbrook CL, Pawlik AJ, Stulberg M, Kemple C, Teele M, Zeleny E, Hedeker D, Pohlman AS, Arora VM, Hall JB, Kress JP (2023) Effect of early mobilisation on long-term cognitive impairment in critical illness in the USA: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 11:563–572
96. Sevin CM, Bloom SL, Jackson JC, Wang L, Ely EW, Stollings JL (2018) Comprehensive care of Icu survivors: development and implementation of an Icu recovery center. *J Crit Care* 46:141–148